Münster i/W. 1934. No 46 Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber den Einfluß von Thebain, Narcotin und Paracodin auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Vorgelegt von
Fritz Lenzen
(Zahnarzt)
aus Rheydt (Rheinl.)

1933

Druckausführung Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. P. Esch.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547224_0087

Ueber den Einfluß von Thebain, Narcotin und Paracodin auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe.

Die Untersuchung intermediärer Stoffwechselreaktionen unter der Einwirkung von Giften, wie sie im Arbeitsprogramm des hiesigen Instituts durchgeführt wird, hat bereits eine Reihe von Hinweisen darauf gegeben, daß mit dieser Methode die Frage zwischen chemischer Konstitution und Wirkung bearbeitet werden kann. Beispielsweise genügen schon geringe Abänderungen im chemischen Bau etwa in der bisher untersuchten Reihe der Gallensäure oder der Lokalanaesthetika, um die Einwirkung auf die verschiedenen Fermentsysteme des intermediären Kohlenhydratabbaus weitgehend zu verändern. Außerdem hat Osenberg[1]), der damit begonnen hat, die einzelnen Opiumalkaloide zu untersuchen, zeigen können, daß die einzelnen Dehydrierungsvorgänge durch Morphin einerseits und durch Methylmorphin-Codein andererseits ganz verschieden beeinflußt werden. Die Aufgabe der vorliegenden Untersuchungen war die Bearbeitung der Stoffwechselwirkungen einiger weiterer Opiumalkaloide.

Untersucht wurde die Veränderung der Dehydrierungsvorgänge unter der Wirkung von Thebain, Narcotin und Paracodin. Von ihnen ist das Thebain ein Phenantrenderivat, welches also chemische Beziehungen zum Morphin hat, ferner Paracodin als hydriertes Codein, dessen Wirkungsweise mit den Ergebnissen Osenberg's beim Codein verglichen werden kann, und schließlich Narcotin als erster Vertreter eine Opiumalkaloids der Isochinolreihe.

Die Untersuchungen wurden in der üblichen von Haarmann ausgearbeiteten Anordnung mit der Methylenblauentfärbungsmethode nach Thunberg durchgeführt. Einzelheiten der Methodik erübrigen sich, da sie allgemein bekannt sind.

---

[1]) E. Osenberg: Inaugural-Dissertation Münster 1933.

Versuchsserie I.

Bei der Untersuchung von Giftwirkung auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe muß zunächst geprüft werden, in welcher Weise die Dehydrasen, die den Wasserstoff der im Gewebe vorhandenen Nährstoffe aktivieren, beeinflußt werden. Dieser aktivierte Wasserstoff wird dann vom Methylenblau unter Entfärbung aufgenommen.

Tabelle 1 enthält die Versuchsergebnisse

Die drei untersuchten Opiumalkaloide wirken auf den Ablauf der Summe der Dehydrierungsvorgänge in der gleichen Richtung ein:

Sie setzen mit ansteigender Konzentration die Tätigkeit der Dehydrasen herab. Die Hemmung ist bereits bei der Konzentration von 10^{-9} nachweisbar und besonders beim Thebain und Narcotin ganz ausgesprochen. Paracodin wirkt erheblich schwächer. Das hydrierte Codein, Paracodin, verhält sich wie Codein mit der Einschränkung, daß es weniger stark den Ablauf der Dehydrierungsvorgänge hemmt.

Tabelle 1.

Ohne Zusatz

Konzentration	Thebain			Narkotin			Paracodin		
0	30	45	49	41	22	32	38	53	62
1.10^{-10}	30	42	52	45	23	33	38	50	59
1.10^{-9}	34	45	55	50	27	37	41	53	62
1.10^{-8}	37	47	59	53	31	41	43	57	64
1.10^{-7}	42	53	63	59	36	46	46	58	67
1.10^{-6}	47	60	68	64	41	50	48	64	71
1.10^{-5}	58	71	72	65	47	53	52	67	73
1.10^{-4}	69	83	84	71	56	57	59	76	79
1.10^{-3}	82	95	107	85	64	63	67	84	89
Organ:	Frischer Muskel								
Versuchstier:	Frosch								

Versuchsserie II.

In der folgenden Versuchsserie wurde die Dehydrierung der Milchsäure in der üblichen Weise durch Zusatz von Natriumlaktat untersucht.

Wie aus der Tabelle 2 hervorgeht, wirken die Alkaloide beim Zusatz vom Natriumlaktat ganz anders, als beim frischen Gewebe ohne Zusatz. Das gilt für das Thebain und Paracodin. Während das Narcotin mit zunehmender Konzentration zu einer enormen Verzögerung der Methylenblauentfärbung führt, beschleunigt das Thebain bei allen Konzentrationen mit Ausnahme der höchsten die Dehydrierung der Milchsäure. Die optimale Konzentration liegt bei 10^{-8}. Das Paracodin setzt zunächst bei 10^{-10} die Dehydrierung der Milchsäure etwas herab und beschleunigt sie bei 10^{-7} in geringem Umfang. Ueber einen Indifferenzpunkt kommt es dann mit zunehmender Konzentration zu einer ansteigenden Hemmung.

Das Paracodin wirkt also ähnlich auf die Dehydrierung der Milchsäure, wie das Codein. Die Codeinwirkung ist aber energischer, sowohl was Steigerung wie auch Hemmung der Milchsäuredehydrierung anbelangt.

Tabelle 2.

Zusatz: Laktat

Konzentration	Thebain			Narkotin			Paracodin		
0	55	64	42	21	26	42	33	26	39
1.10^{-10}	47	58	38	23	33	45	38	29	42
1.10^{-9}	43	54	35	27	37	49	35	26	40
1.10^{-8}	40	51	32	30	43	55	34	25	37
1.10^{-7}	45	53	36	36	45	57	32	23	34
1.10^{-6}	46	59	47	44	49	63	37	24	39
1.10^{-5}	47	66	50	53	56	70	39	27	43
1.10^{-4}	49	71	53	63	59	78	42	34	49
1.10^{-3}	52	72	54	72	68	86	43	39	56
Organ:	Frischer Muskel								
Versuchstier:	Frosch								

Versuchsserie III.

Die nächsten Versuche behandeln den Glykogenabbau. Die Versuchsergebnisse sind aus Tabelle 3 ersichtlich. Der Kurvenverlauf von Narcotin und Paracodin entspricht sich vollkommen: zunehmende Hemmung mit ansteigender Konzentration. Der Schwellenwert der deutlich sichtbaren Einwirkung liegt bei der Konzentration 10^{-8}, Paracodin wirkt wie Codein, Thebain ruft zunächst bei der stärksten Verdünnung von 10^{-10} eine beträchtliche Hemmung des Glykogenabbaues durch Dehydrierung hervor, die mit ansteigender Konzentration wieder verschwindet und über den Indifferenzpunkt bei 10^{-8} in eine zunehmende Hemmung übergeht. Die Größenänderung der Hemmung bei Glykogenzusatz ist erheblich geringer, als ohne Zusatz von Glykogen.

Tabelle 3.

Zusatz: Glykogen

Konzentration	Thebain			Narkotin			Paracodin		
0	55	48	60	34	40	38	69	61	55
1.10^{-10}	53	72	68	33	39	38	65	58	55
1.10^{-9}	50	61	65	35	41	43	70	62	58
1.10^{-8}	46	54	63	37	43	46	73	67	61
1.10^{-7}	52	57	63	38	44	47	77	68	63
1.10^{-6}	53	58	67	41	48	51	83	71	69
1.10^{-5}	55	59	68	44	51	55	87	75	72
1.10^{-4}	60	64	72	45	54	59	93	84	76
1.10^{-3}	67	71	73	53	60	68	102	91	90
Organ:	Frischer Muskel								
Versuchstier:	Frosch								

Versuchsserie IV.

Der Glukoseabbau in einzelnen Organen verläuft verschieden. Es soll zunächst der erste Abbauweg der Glukose besprochen werden, der unter intermediärer Bildung von Hexosephosphorsäureester verläuft. Als Untersuchungsmaterial

diente Herzmuskulatur. Das Hexosemolekül wird dabei nicht als solches dehydriert, sondern die aus ihm durch Spaltung entstandenen einfacheren Verbindungen mit drei Kohlenstoffatomen.

Wie die Versuchsergebnisse der Tabelle 4 erkennen lassen, wirken alle drei Verbindungen auf den Glukoseabbau in der gleichen Weise ein: Hemmung mit ansteigender Konzentration. Das Thebain ist den beiden andern Stoffen gegenüber an Wirksamkeit weit überlegen. Es beschleunigt die Dehydrierung der Milchsäure, wie oben erwähnt, hemmt aber den Glukoseabbau im Herzen. Das Narcotin setzt die Wirksamkeit der Gewebsdehydrasen ebenso wie der Milchsäuredehydrase herab. Bei welcher Zwischenstufe im Glukoseabbau die Hemmung einsetzt, läßt sich ohne weiteres nicht entscheiden. Klärung könnten nur Bilanzversuche bringen, in denen auch die Abnahme der Glukose bestimmt wird.

Tabelle 4.

Zusatz: Glukose

Konzentration	Thebain			Narkotin			Paracodin		
0	63	46	73	52	64	72	57	73	65
1.10^{-10}	59	43	68	48	60	73	60	76	65
1.10^{-9}	65	54	72	54	64	77	63	79	69
1.10^{-8}	71	62	80	59	69	81	67	80	72
1.10^{-7}	89	71	84	61	71	84	68	83	74
1.10^{-6}	95	80	90	68	79	88	71	87	77
1.10^{-5}	103	91	101	77	86	91	77	90	82
1.10^{-4}	114	104	117	83	97	94	83	99	89
1.10^{-3}	129	115	123	97	109	106	97	109	100
Organ:	Herz								
Versuchstier:	Kaninchen								

Beim Vergleich der Paracodin- mit der Codeinwirkung zeigen sich ganz erhebliche Unterschiede. Durch die Dehydrierung hat das Codein seine Stoffwechselwirkung auf den Glukoseabbau vollkommen verändert. Während das Codein mit

zunehmender Konzentration zu einer ganz gewaltigen Beschleunigung des Glukoseabbaus führt, die zu der stärksten gehört, die bisher überhaupt unter einer Giftwirkung zur Beachtung kam, setzt das Paracodin dagegen den Glukoseabbau mit Steigerung der Konzentration herab. Das Codein und Paracodin beeinflussen den Glukoseabbau antagonistisch.

Versuchsserie V.

In der nächsten Versuchsserie soll der zweite Abbauweg der Glukose behandelt werden, zu dem Phosphat entbehrlich ist. Diesen Abbaumechanismus der Glukose haben wir im Hirngewebe vor uns.

Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, hemmen alle drei untersuchten Opiumalkaloide die Verwertung der Glukose. Das Paracodin und Thebain entsprechen sich dabei in ihrer Wirksamkeit, während das Narcotin ungefär halb so stark wirkt. Beim Glukoseabbau durch Herzmuskelgewebe entsprechen sich Narcotin und Paracodin in ihrer Wirksamkeit. Im Hirngewebe dagegen entsprechen sich Paracodin und Thebain. Das Codein beeinflußt den Glukoseabbau im Hirngewebe im Gegensatz zum Herzmuskelgewebe in der gleichen Richtung wie Paracodin.

Tabelle 5.

Zusatz: Glukose

Konzentration	Thebain			Narkotin			Paracodin		
0	61	87	71	62	84	100	32	45	61
1.10^{-10}	72	87	72	65	80	97	31	50	59
1.10^{-9}	79	89	75	67	81	100	34	53	64
1.10^{-8}	87	91	77	68	84	107	39	57	69
1.10^{-7}	94	97	81	70	90	115	42	58	74
1.10^{-6}	99	113	84	74	95	123	47	64	77
1.10^{-5}	110	116	95	78	98	134	49	71	82
1.10^{-4}	113	120	99	88	107	137	56	78	88
1.10^{-3}	125	123	111	92	122	143	67	85	94
Organ:	Hirn								
Versuchstier:	Kaninchen								

Versuchsserie VI.

Zu den bisher besprochenen Versuchen wurden die fein zerschnittenen Gewebe ohne weitere Vorbehandlung verwendet. Zu den Versuchen der letzten Versuchsserie wurde mit Wasser extrahiertes Skelettmuskelgewebe herangezogen. Ein derart vorbehandeltes Gewebe gestattet die Untersuchung nur von solchen Stoffen, deren Dehydrasen durch Wasser nicht auswaschbar sind und fest am Gewebe haften. Solche Verbindungen sind unter anderem Bernsteinsäure, Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure.

Wie aus Tabelle 6 zu entnehmen ist, ist die Bernsteinsäuredehydrase gegen die drei Gifte vollkommen unempfindlich.

Tabelle 6.

Zusatz: Bernsteinsäure

Konzentration	Thebain			Narkotin			Paracodin		
0	16	15	21	24	30	26	16	20	19
1.10^{-10}	17	17	23	22	28	26	16	20	18
1.10^{-9}	16	17	22	21	27	28	17	21	19
1.10^{-8}	16	16	22	22	27	27	17	20	19
1.10^{-7}	15	15	21	22	28	26	16	21	18
1.10^{-6}	15	16	22	23	29	26	17	21	19
1.10^{-5}	16	16	22	22	29	27	16	22	19
1.10^{-4}	15	16	21	21	28	26	17	21	19
1.10^{-3}	15	15	22	22	28	26	19	22	20
Organ:	Ausgewaschener Muskel								
Versuchstier:	Kaninchen								

Versuchsserie VII.

Parallel mit der starken Resistenz der Gewebsdehydrase gegen die Auswaschbarkeit durch Wasser aus dem Gewebe geht in den meisten Fällen eine starke Giftempfindlichkeit.

Wie Tabelle 7 mit Versuchen von Hexosediphosphat zeigt, gilt diese allgemeine Regel nicht für die Opiumalkaloide. Alle

drei geprüften Alkaloide greifen in den Abbau des Hexosediphosphats ein und zwar in der gleichen Richtung, aber verschiedener Wirkungsstärke. Das Thebain hemmt bereits bei der stärksten von uns verwendeten Verdünnung von 10^{-10}, während das Narcotin und Paracodin in den stärksten Verdünnungen ohne Einwirkungen sind bzw. die Entfärbung des Methylenblaus beschleunigen. Mit ansteigender Konzentration setzen das Narcotin und das Thebain den Abbau des Hexosediphosphats immer mehr herab, während beim Paracodin zunächst eine zunehmende Beschleunigung bis zu einem bestimmten Optimum bei 10^{-8} in Erscheinung tritt. Der Indifferenzpunkt, d. h. der Punkt bei dem keine Einwirkung auf die Methylenblauentfärbung stattfindet und die Hemmung einsetzt, liegt für die drei Stoffe bei ganz verschiedenen Konzentrationen, für das Thebain bei 10^{-10}, für das Narcotin bei 10^{-9} und für das Paracodin bei 10^{-7}. In höheren Konzentrationen ist bei den gleichen Größen das Thebain ungefähr viermal, das Narcotin zweimal so wirksam wie das Paracodin.

Die Wirkungskurve des Codeins entspricht ungefähr der des Paracodins.

Tabelle 7.

Zusatz: Hexosediphosphorsäure

Konzentration	Thebain			Narkotin			Paracodin		
0	30	12	25	32	47	44	34	40	28
1.10^{-10}	25	15	27	29	44	42	34	40	28
1.10^{-9}	27	16	29	32	46	43	33	37	27
1.10^{-8}	29	18	38	37	49	46	30	36	23
1.10^{-7}	34	25	41	43	53	51	35	38	29
1.10^{-6}	37	28	48	49	59	54	38	41	33
1.10^{-5}	38	29	49	54	65	59	42	45	35
1.10^{-4}	53	38	58	61	74	65	46	48	38
1.10^{-3}	54	45	61	73	83	79	53	52	43
Organ:	Ausgewaschener Muskel								
Versuchstier:	Kaninchen								

Versuchsserie VIII.

Wie der Abbau des Hexosediphosphats ist auch die Dehydrierung von Glyzerinphosphat gegen die drei Gifte empfindlich, wie aus der Tabelle 8 zu ersehen ist.

Die Wirkungskurven in Tabelle 8 laufen einander parallel: Verzögerung der Methylenblauentfärbung mit ansteigender Konzentration. Beim Thebain tritt dabei genau wie beim Paracodin bei den stärksten Verdünnungen zunächst eine Beschleunigung der Methylenblauenfärbung ein. Das Optimum liegt beim Thebain bei 10^{-10}, beim Paracodin bei 10^{-8}. Die Hemmung setzt beim Narcotin bei 10^{-10}, beim Thebain bei 10^{-8}, beim Paracodin bei 10^{-6} ein. Beim Abbau des Hexosediphosphats betrugen die Konzentrationen für dieselben Stoffe 10^{-9}, bzw. 10^{-10}, bzw. 10^{-7}.

Bei welchen Fermentreaktionen die Hemmung einsetzt ist aus den Versuchen nicht ersichtlich. Man könnte für das Hexosediphosphat und Glyzerinphosphat in erster Linie an die Gewebsphosphatasen denken, die Phosphorsäureester in Glyzerin, bzw. Hexose und Phosphorsäure spalten. Um diese Frage zu entscheiden, müßte die Abspaltung der Phosphorsäure aus den beiden Estern untersucht werden. Auf diese Weise könnte man entscheiden, ob es im Gewebe spezifische Phosphatasen gibt.

Tabelle 8.

Zusatz: Glyzerinphosphorsäure

Konzentration	Thebain			Narkotin			Paracodin		
0	24	22	26	36	30	42	22	27	34
1.10^{-10}	21	15	22	38	29	46	23	27	34
1.10^{-9}	22	18	25	41	30	47	22	26	32
1.10^{-8}	24	19	31	44	33	53	20	24	30
1.10^{-7}	27	20	34	45	35	57	23	27	31
1.10^{-6}	30	21	36	47	38	64	25	28	35
1.10^{-5}	34	22	41	49	41	71	29	32	37
1.10^{-4}	37	27	43	51	45	74	32	36	41
1.10^{-3}	41	34	44	60	49	85	34	41	47
Organ:	Ausgewaschener Muskel								
Versuchstier:	Kaninchen								

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß der beiden natürlichen Opiumalkaloide Thebain und Narcotin, ferner das aus dem Methylmorphin (Codein) durch Hydrierung gewonnene Dehydrocodein (Paracodin) auf einige Dehydrierungsreaktionen im Gewebe mit der Thunberg'schen Methylenblaumethode untersucht. Die drei Alkaloide haben jedes für sich einen besonderen Wirkungstyp auf die Stoffwechselvorgänge. In höheren Konzentrationen hemmen die Alkaloide die Dehydrierungsvorgänge meist sehr erheblich. Lediglich die Dehydrierung der Bernsteinsäure ist gegen die drei Gifte unempfindlich. In stärkeren Verdünnungen zeigt sich häufig eine Umkehr im Wirkungsbild. Das gilt beim Abbau der Milchsäure und Glyzerinphosphorsäure für das Thebain und Paracodin, bei dem Abbau der Hexosediphosphorsäure für das Narcotin und Paracodin. Die Wirkungsstärke der Alkaloide ist bei den einzelnen Fermentsystemen sehr verschieden. In den gleichen Konzentrationen werden die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe und speziell der Abbau der Milchsäure des Glykogens und der Hexosediphosphorsäure durch Narcotin erheblich stärker verzögert als durch Thebain, während die beiden Stoffe beim Abbau der Glukose sowohl in Hirn- wie Herzgewebe und der Hexosediphosphorsäure sich entgegengesetzt verhält.

Dehydrocodein greift in die fermentativen Vorgänge in derselben Weise ein, wenn auch schwächer als Codein. Eine Ausnahme macht lediglich der Glukoseabbau im Herzmuskel, der durch Dehydrocodein stark gehemmt, durch Codein dagegen ähnlich wie durch Morphin ganz erheblich beschleunigt wird.

Lebenslauf.

Am 26. März 1909 wurde ich zu Rheydt/Rheinland geboren. Nach meiner Volksschulzeit besuchte ich von Sexta bis Obertertia das Gymnasium zu M.-Gladbach und dann von Obertertia bis Oberprima das Gymnasium zu Erkelenz/Rheinland, und legte dort Ostern 1930 die Reifeprüfung ab. Im Sommersemester 1930 begann ich mein zahnärztliches Studium an der Universität zu Innsbruck, wo ich ein Semester blieb. Dann besuchte ich die Universität zu Münster, wo ich nach weiteren drei Semestern das Physikum bestand. Nach weiteren drei Semestern in Münster bestand ich hierselbst im Dezember 1933 das zahnärztliche Staatsexamen mit dem Prädikat „gut".

Fritz Lenzen.